

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-189533

(43)公開日 平成11年(1999)7月13日

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	F I
A 6 1 K 31/445		A 6 1 K 31/445
9/08	A B L	9/08 A B L V
31/355		31/355
31/44		31/44
31/51		31/51
審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願平9-356858	(71)出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22)出願日	平成9年(1997)12月25日	(72)発明者	奥平 一郎 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72)発明者	角田 健司 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74)代理人	弁理士 多田 公子 (外1名)

(54)【発明の名称】 点眼薬

(57)【要約】

【目的】 結膜炎等の諸症状のうち特に眼粘膜の充血症状に対する効果が高い点眼薬を提供する。

【構成】 (a) ケトチフェンまたはその塩と (b) ビタミンとを配合した点眼薬。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) ケトチフェンまたはその塩と
(b) ビタミンとを配合した点眼薬。

【請求項2】 ビタミンがビタミンB群、ビタミンE及びその誘導体から選択される1種以上のビタミンである請求項1に記載の点眼薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、増強及び改善された血管収縮作用を有し、結膜炎等の諸疾患における、特に眼粘膜の充血症状の除去あるいは軽減に優れた効果を発揮する点眼薬に関する。

【0002】

【従来の技術】眼粘膜の充血症状を示す疾患、例えば結膜炎は眼粘膜の炎症性疾患である。結膜炎の原因は多岐にわたり、従来は主として細菌感染に基づく症状が目まがっていたが、近年はアレルギーが主な病因となっている。アレルギーの原因物質（アレルゲン）も種類が非常に多く、花粉、ハウスダスト、排気ガス中の微粒子、食物成分等がアレルゲンとなる。

【0003】一般に、アレルギーはアレルゲンを除去することにより原因療法がなされると考えられるが、そのような対策を日常生活の中で行うことは困難である。また、アレルゲンに対する感受性を低下させる減感作療法も行われているが、治療期間が非常に長期に亘りかつ高頻度の通院を必要とするため、十分に普及していないのが現状である。従って、このような状況から結膜炎の治療は対症療法が中心となっている。

【0004】眼粘膜の充血に対する対症療法として、一般的には、血管収縮薬による赤目の除去・軽減、局所麻酔薬による眼痛、眼掻痒感及び眼不快感の除去・軽減等が繁用される他、抗ヒスタミン薬が花粉症に代表されるアレルギー反応の抑制または眼掻痒感の除去・軽減のために使用され、またビタミン類が微小循環の改善及び眼精疲労の改善のためのビタミンの補充を目的として使用されている。

【0005】結膜炎等の治療においては、基本的には、眼粘膜の充血等の諸症状を如何に早く除去あるいは軽減するかが治療上及び日常生活上重要な要素とされている。特にその中でも、眼粘膜の腫脹をはじめとする充血症状は、QOLの観点から、また重篤な症状への移行に対する予防の観点からも早期に改善することが治療上のポイントとされており、一般用医薬品の分野においてもこのような効果を発揮することが重要な要素である。しかしながら、上述のような対症療法に用いられる薬剤ではそのような効果が十分に得られず、従って上記のような効果を十分に発揮する点眼薬を提供することは困難な状況にあった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】従って本発明の目的

は、結膜炎等の諸症状、特に眼粘膜の充血症状を除去、軽減する効果が高い点眼薬を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的の達成のために鋭意研究した結果、有効成分としてケトチフェンまたはその塩にビタミンを配合した点眼薬が、結膜炎等による眼粘膜の充血症状の除去あるいは軽減について劇的な効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

【0008】即ち本発明は、(a) ケトチフェンまたはその塩と (b) ビタミンとを配合した点眼薬を提供するものである。

【0009】本発明の点眼薬において、ビタミンは好ましくはビタミンB群（ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6及びビタミンB12）、ビタミンE及びその誘導体から選択される。

【0010】本発明の点眼薬に使用するケトチフェンまたはその塩はその抗ヒスタミン効果からアレルギー性の炎症症状の緩和に点眼薬に従来から使用されていたものであり、またビタミン類も上記のように点眼薬に従来から使用されていたものである。しかしながら本発明は、ケトチフェンまたはその塩とビタミンとを併用すると、それらを単独に使用した場合に得られる結膜炎等による充血症状の除去あるいは軽減効果を単に相加したものよりもはるかに高い効果が得られることを見出したことに基づくものである。

【0011】

【発明の実施の形態】本発明の点眼薬に使用されるケトチフェン（4，9-ジヒドロ-4-（1-メチル-4-ピペリジリデン）-10H-ベンゾ[4，5]シクロヘプタ[1，2-b]チオフェン-10-オン）は公知の抗アレルギー剤であり、公知の方法により合成でき、また市販品としても入手可能である。

【0012】ケトチフェンの塩は点眼薬に使用されるものとして医薬上許容されるものであれば特に限定されず、例えば、塩酸塩、臭酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、乳酸塩等の有機酸塩等が使用できる。フマル酸塩が特に好ましい。

【0013】本発明の点眼薬におけるケトチフェンまたはその塩の配合量は、点眼薬組生物全体に対し、一般にはケトチフェンとして0.001～0.5重量%でよく、好ましくは0.01～0.1重量%程度である。

【0014】また本発明の点眼薬におけるもう一方の有効成分であるビタミンは、各種のビタミンについて、上記のような眼粘膜の充血症状の除去あるいは軽減におけるケトチフェンまたはその塩と併用された場合の相乗効

果が得られることが判明した。例えば、ビタミンA、ビタミンB群（ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6及びビタミンB12）、ビタミンC、ビタミンE等を使用でき、それぞれ単独で、または2種以上組み合わせで使用できる。またこれらのビタミン類の生理的に同等な活性を有する各種誘導体も同様に使用でき、例えば、ビタミンAとしてはレチノール等、ビタミンB1としてはビスイブチアミン等、ビタミンB2としてはフラビンアデニンジヌクレオチド等、ビタミンB6としてはピリドキシン及びピリドキサールの塩等、ビタミンB12としてはヒドロキソコバラミン等、ビタミンCとしてはアスコルビン酸塩等、ビタミンEとしてはトコフェロールコハク酸等を使用できる。また、ニコチン酸塩、パントテン酸塩、ピオチン等のその他のビタミンも使用できる。

【0015】本発明の点眼薬におけるビタミン類の配合量は、点眼薬組成物全体に対し、ビタミンA及びその誘導体については一般には0.1～10重量%、好ましくは0.25～5重量%程度であり、ビタミンB1及びその誘導体については一般には0.01～0.5重量%、好ましくは0.03～0.3重量%程度であり、ビタミンB2及びその誘導体については一般には0.005～0.3重量%、好ましくは0.01～0.2重量%程度であり、ビタミンB6及びその誘導体については一般には0.01～0.5重量%、好ましくは0.03～0.3重量%程度であり、ビタミンB12及びその誘導体については一般には0.000005～0.003重量%、好ましくは0.00001～0.0015重量%程度であり、ビタミンC及びその誘導体については一般には0.005～0.2重量%、好ましくは0.01～0.1重量%程度であり、ビタミンE及びその誘導体については一般には0.005～0.2重量%、好ましくは0.01～0.1重量%程度である。ビタミン類を2種以上併用する場合は、それぞれが上記のような範囲の量にあることが好ましい。

【0016】本発明の点眼薬には、上記有効成分に加え、必要に応じて他の薬剤、例えばグリチルリチン酸ジカリウム、イブシロンアミノカプロン酸、アラントイン、塩化ベルベリン、硫酸ベルベリン、アズレンスルホン酸ナトリウム、硫酸亜鉛、乳酸亜鉛等の抗炎症薬、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン等の抗アレルギー薬及び抗ヒスタミン薬、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン等の血管収縮薬、ベラドンナアルカロイド、臭化フルトロピウム等の抗コリン薬、塩酸リドカイン等の局所麻酔薬、プレドニゾロン等のステロイド性抗炎症薬、塩化リゾチーム、セラペプターゼ、ブロメライン等の消炎酵素薬及び消炎薬、塩化ベンゼトニウム、グルコン酸クロルヘキシジン等の殺菌薬、生薬等を配合することができる。

【0017】本発明の点眼薬は、常法により固形状点眼薬または液状点眼薬に調製することができる。固形状点眼薬の場合は、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルク等の滑沢剤等と上記有効成分及び任意に上記のような薬剤等を配合して製造される。また液状点眼薬の場合は、精製水等の液状点眼薬の担体として通常使用される溶媒中に上記有効成分を溶解することにより製造される。液状点眼薬には、上記の有効成分及び任意成分の薬剤の他、例えば、メチルセルロース、ヒドロキエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、コンドロイチン硫酸等の増粘剤、クロロブタノール、デヒドロ酢酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジウム、フェネチルアルコール、パラオキシ安息香酸メチル、塩化ベンゼトニウム、メチルパラベン、ソルビン酸等の保存剤、ホウ砂、ホウ酸、リン酸二水素カリウム等の緩衝剤、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の溶解補助剤、界面活性剤、エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸塩等の安定化剤、メントール、カンフル、ハッカ水、ハッカ油、ボルネオール等の香料、サルファ剤、シコンエキスの色素、防腐剤等を本発明の効果を損なわない範囲で適宜配合することができる。

【0018】また、液状点眼薬の場合は涙液と等張にするのが好ましく、そのためには必要に応じ、塩化ナトリウム、塩化カリウム、グリセリン等の等張化剤を添加することができる。また液状点眼薬のpHは眼科的に許容される範囲であればよく、例えばpH5.0～8.0程度の範囲が好ましい。所望のpHは例えばホウ砂、クエン酸、クエン酸ナトリウム、塩酸、水酸化ナトリウム等のpH調整剤を用いて得ることができる。

【0019】本発明の点眼薬の用法・用量は、患者の症状の種類及びその程度、年齢等により変化し得るが、通常1日1～数回、1日あたりの投薬量がケトチフェンについて0.005～1.2mg、好ましくは0.01～0.6mg、ビタミンについて0.001～0.5mg、好ましくは0.005～0.25mgとなるような量を、眼に滴下、噴霧、塗布等することにより投薬する。

【0020】

【実施例】実施例及び試験例をにより本発明を更に具体的に説明するが、本発明は下記の例に限定されるものではない。

【0021】実施例1

以下の各成分を示した重量で秤量し、均一に混合した後、精製水100mlに溶解して点眼薬を製造した。

フマル酸ケトチフェン	25mg
ビタミンB6	100mg
グリチルリチン酸ジカリウム	300mg
塩酸リドカイン	250mg

【0022】実施例2

以下の各成分を示した重量で秤量し、均一に混合した後、精製水100mlに溶解して点眼薬を製造した。

フマル酸ケトチフェン	50mg
ビタミンB1	100mg
塩酸テトラヒドロゾリン	100mg
プレドニゾン	10mg
塩酸リドカイン	300mg

【0023】実施例3

以下の各成分を示した重量で秤量し、均一に混合した後、精製水100mlに溶解して点眼薬を製造した。

フマル酸ケトチフェン	30mg
ビタミンB6	100mg
ビタミンB12	50μg
塩酸テトラヒドロゾリン	100mg
d1-マレイン酸クロルフェニラミン	250mg

【0024】実施例4

以下の各成分を示した重量で秤量し、均一に混合した後、精製水100mlに溶解して点眼薬を製造した。

フマル酸ケトチフェン	25mg
ビタミンB2	50mg
ビタミンB6	100mg
ビタミンB12	50μg
塩酸ナファゾリン	50mg
臭化フルトロピウム	20mg

【0025】実施例5

以下の各成分を示した重量で秤量し、均一に混合した後、精製水100mlに溶解して点眼薬を製造した。

フマル酸ケトチフェン	40mg
ビタミンB2	50mg

ビタミンB6	100mg
ビタミンE	30mg
塩酸オキシメタゾリン	25mg
プロピオン酸フルチカゾン	50mg
塩化リゾチーム	250mg
塩酸リドカイン	300mg
l-メントール	10mg

【0026】試験例：配合剤のウサギ眼粘膜充血反応に対する緩解作用

試験方法

各群3匹の日本在来種白色イエウサギを用い、これに予め3.5%カプサイシン液0.2mlを点眼して眼粘膜の充血反応を惹起し、その後表1の処方(100ml精製水中)に従い調製したそれぞれの点眼薬の0.2mlをウサギに点眼した。点眼後1時間の時点において眼球及び眼瞼の粘膜の発赤・腫脹の程度を肉眼で観察した。観察結果を下記の基準に従って評点で表し、各点眼薬の充血除去効果を評価した。

【0027】5点：非常に充血している(眼球及び眼瞼の粘膜が極度に発赤・腫脹している)

4点：かなり充血している(眼球及び眼瞼の粘膜が明らかに発赤・腫脹している)

3点：はっきり充血している(眼球及び眼瞼の粘膜が明らかに発赤している)

2点：やや充血している(眼球及び眼瞼の粘膜が軽度発赤している)

1点：充血しているが非常に弱い(眼球及び眼瞼の粘膜がわずかに発赤している)

0点：ほとんど充血していない(全く正常であるか、眼球及び眼瞼のいずれかの粘膜がごくわずかに発赤している)

【0028】

【表1】

成分(重量%)	A群	B群	C群	D群	E群	F群
フマル酸ケチフェン	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
塩酸チアミン	0.1	-	-	-	-	-
フラビノアデニンジヌクレオチド	-	0.05	-	-	-	-
塩酸ヒリトキシ	-	-	0.1	-	-	-
シアノコバラミン	-	-	-	0.0001	-	-
酢酸 d- α -トコフェロール	-	-	-	-	0.03	-

成分(重量%)	G群	H群	I群	J群	K群	L群
フマル酸ケチフェン	-	-	-	-	-	-
塩酸チアミン	0.1	-	-	-	-	-
フラビノアデニンジヌクレオチド	-	0.05	-	-	-	-
塩酸ヒリトキシ	-	-	0.1	-	-	-
シアノコバラミン	-	-	-	0.0001	-	-
酢酸 d- α -トコフェロール	-	-	-	-	0.03	-

【0029】試験結果

結果を下記表2に示す。充血の程度の評点は3匹の評点の平均値で表した。

【0030】充血反応に対する作用の程度について、本発明の点眼薬であるA～E群は、対照群として示したケトチフェンとビタミンとをそれぞれ単独で使用情况

(F～L群)に得られた効果を相加したものを明らかに上回る充血除去効果を示しており、本発明の点眼薬が優れた充血除去作用を示すことが明らかである。

【0031】

【表2】

	A群	B群	C群	D群	E群	F群
充血症状程度評点	2.3	2.3	2.0	2.0	1.7	4.3

	G群	H群	I群	J群	K群	L群
充血症状程度評点	4.0	4.0	4.0	3.7	3.7	4.7

【0032】

【発明の効果】本発明の点眼薬は、極めて優れた結膜炎

等の充血症状の除去効果を示し、眼粘膜の炎症病態に対して非常に有用な薬剤を提供するものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

A61K 31/525
31/68

識別記号

F I

A61K 31/525
31/68

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) Official Gazette for
Unexamined Patents (A)

(11) Kokai Patent No. 11-189533

(43) Kokai Date: July 13, 1999

(51) Int. Cl.⁶:
A 61 K 31/445
9/08
31/355
31/44
31/51

Identification No.:
A B L

FI:
A 61 K 31/445
9/08 A B L V
31/355
31/44
31/51

Request for Examination: Not Requested

Number of Claims: 2

OL

(Total of 5 Pages)

Continued on last page

(21) Application No. 9-356858

(22) Filing Date: December 25, 1997

(71) Applicant: 000002819
Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.
24-1, Takada 3 chome, Toyoshima-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: Ichiro Okudaira
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,
24-1, Takada 3 chome, Toyoshima-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: Kenji Tsunoda
c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,
24-1, Takada 3 chome, Toyoshima-ku, Tokyo-to

(74) Agent: Kimiko Tada, Patent Attorney (and one other)

(54) [Title of the Invention] **Ophthalmic**

(57) [Abstract]

[Purpose] The purpose of the present invention is to provide an ophthalmic that is particularly very effective against, of the many symptoms associated with disorders such as conjunctivitis, the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes in particular.

[Structure] The present invention is an ophthalmic that is a combination of (a) ketotifen or a salt thereof and (b) vitamins.

[Claims]

[Claim 1] An ophthalmic, which is a combination of (a) ketotifen or a salt thereof and (b) vitamins.

[Claim 2] The ophthalmic according to claim 1, wherein the vitamins are one or more vitamins selected from B vitamins, vitamin E, and derivatives thereof.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial field of the invention] The present invention pertains to an ophthalmic that has augmented and improved vasoconstricting activity and realizes particularly excellent results in terms of eliminating or alleviating the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes associated with many disorders such as conjunctivitis.

[0002]

[Prior art] Disorders displaying symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes, such as conjunctivitis, are inflammatory disorders of the ocular mucous membranes. The etiology of conjunctivitis is diverse. In the past attention was focused on symptoms attributed primarily to bacterial infection, but allergies have recently become the primary etiology. There are also very many causative agents of allergies (allergens). Pollen, house dust, particulates in exhaust gas, and food ingredients are allergens.

[0003] Allergies are generally thought of as being treated by etiotropic methods whereby the allergen is eliminated, but this type of measure is difficult to implement on a day-to-day basis. Moreover, desensitization therapy whereby sensitivity to the allergen is reduced is also used, but the therapeutic period is very long and requires very frequent clinic visitation. Therefore, it is not very popular at the present time. In light of these circumstances, treatment of conjunctivitis focuses on nosotropic methods.

[0004] Elimination or alleviation of red eyes with vasoconstrictors and elimination or alleviation of ocular pain, ocular pruritus, and ocular discomfort with local anesthetics are, among other methods, generally used for nosotropic treatment of symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes. In addition, antihistamines are used to control allergic reactions such as hay fever and to eliminate or alleviate ocular pruritus. Vitamins are used for the purpose of replenishing vitamins in order to improve microcirculation and reduce eyestrain.

[0005] How to quickly eliminate or alleviate the many symptoms of disorders such as conjunctivitis, including symptoms of hyperemia of the ocular membranes, is a substantially important element, both in terms of therapy and in terms of everyday lifestyle. Of these symptoms, early alleviation of symptoms of hyperemia, including swelling of the ocular mucous membranes, has become a therapeutic point, both from the standpoint of QOL and the standpoint of preventing transformation to severe symptoms, and realizing this effect is important in the field of non-prescription drugs as well. Nevertheless, early alleviation of the symptoms of hyperemia has not been sufficient with the drugs that are used for the above-mentioned nosotropic therapy and consequently, it has proven difficult to provide an ophthalmic that is satisfactory in terms of realizing the above-mentioned effect.

[0006]

[Problems to be solved by the invention] Consequently, the purpose of the present invention is to provide an ophthalmic that is particularly very effective in eliminating and alleviating, of the many symptoms associated with disorders such as conjunctivitis, the symptoms of hyperemia of the ocular membranes in particular.

[0007]

[Means for solving problems] As a result of intense research in order to accomplish the above-mentioned goal, the inventors completed the present invention upon discovering that an ophthalmic that is a combination of the active ingredients of ketotifen or a salt thereof and vitamins shows dramatic results in the elimination or alleviation of the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes associated with disorders such as conjunctivitis.

[0008] That is, the present invention provides an ophthalmic that is a combination of (a) ketotifen or a salt thereof and (b) vitamins.

[0009] The vitamins used in the ophthalmic of the present invention are preferably selected from B vitamins (vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12), vitamin E, and derivatives thereof.

[0010] The ketotifen or salt thereof used in the ophthalmic of the present invention has heretofore been used in ophthalmics for the alleviation of the symptoms of allergic inflammation because it has anti-histamine activity. Moreover, as previously mentioned, vitamins have also been used in ophthalmics in the past. Nevertheless, the present invention is based on the fact that the effect of concomitantly using ketotifen or a salt thereof and vitamins is much better than that of simply adding the ability of ketotifen, or a salt thereof, or vitamins alone to eliminate or alleviate the symptoms of hyperemia associated with conjunctivitis.

[0011]

[Embodiments of the Invention] The ketotifen (4,9-dihydro-4-(1-methyl-4-piperidylidene)-10H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10-one) used in the ophthalmic of the present invention is a conventional anti-allergy agent and can be synthesized by conventional methods or procured as a commercial product.

[0012] There are no special restrictions to the salt of ketotifen as long as it is pharmaceutically acceptable for use in ophthalmics. For instance, inorganic salts, such as hydrochlorides, borates, sulfates, nitrates, and phosphates, organic acid salts, such as methanesulfonates, benzenesulfonates, para-toluenesulfonates, acetate, propionates, tartrates, fumarates, maleates, malates, oxalates, succinates, citrates, benzoates, mandelates, cinnamates, and lactates, can be used. Fumarates are particularly preferred.

[0013] The amount of ketotifen or salt thereof added to the ophthalmic of the present invention is generally 0.001 to 0.5 wt%, preferably 0.01 to 0.1 wt%, of ketotifen per the entire ophthalmic composition.

[0014]

It is concluded that any of the vitamins that are one of the active ingredients of the ophthalmic of the present invention has a multiplied effect in terms of eliminating or alleviating the above-mentioned symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes when used concomitantly with the ketotifen or salt thereof. For instance, vitamin A, B vitamins (vitamin B1, vitamin B2, vitamin B6, and vitamin B12), vitamin C, and vitamin E can be used, and each can be used alone or they can be used as a combination of two or more vitamins. Any derivative having the same physiological activity as these vitamins can also similarly be used. For instance, retinol can be used as vitamin A, bisibutiamine can be used as vitamin B1, flavin adenine dinucleotide can be used as vitamin B2, salts of pyridoxine and pyridoxal can be used as vitamin B6, hydroxocobalamin can be used as vitamin B12, ascorbates can be used as vitamin C, and tocopherol succinate can be used as vitamin E. Moreover, other vitamins, such as nicotinates, pantothenates, and biotin can also be used.

[0015] The amount of vitamin added to the ophthalmic of the present invention per the entire ophthalmic composition is generally 0.1 to 10 wt%, preferably 0.25 to 5 wt%, of vitamin A or a derivative thereof, generally 0.01 to 0.5 wt%, preferably 0.03 to 0.3 wt%, of vitamin B1 or a derivative thereof, generally 0.005 to 0.3 wt%, preferably 0.01 to 0.2 wt%, of vitamin B2 or a derivative thereof, generally 0.01 to 0.5 wt%, preferably 0.03 to 0.3 wt%, of vitamin B6 or a derivative thereof, 0.000005 to 0.003 wt%, preferably 0.00001 to 0.0015 wt%, of vitamin B12 or a derivative thereof, 0.005 to 0.2 wt%, preferably 0.01 to 0.1 wt%, of vitamin C or a derivative thereof, and generally 0.005 to 0.2 wt%, preferably 0.01 to 0.1 wt%, of vitamin E or a derivative thereof. It is preferred that when two or more vitamins are used concomitantly, each is used within the above-mentioned ranges.

ketotifen + vitamins

[0016] In addition to the above-mentioned active ingredients, other drugs can be added as needed to the ophthalmic of the present invention. For instance, anti-inflammatory drugs such as dipotassium glycyrrhizinate, epsilon-aminocaproic acid, allantoin, berberine chloride, berberine sulfate, sodium azulene sulfonate, zinc sulfate, and zinc lactate; anti-allergy drugs and antihistamines such as diphenhydramine hydrochloride and chlorpheniramine maleate; vasoconstrictors such as tetrahydrozoline chloride, naphazoline chloride, and phenylephrine hydrochloride; anticholinergic drugs such as belladonna alkaloids and flutropium bromide; local anesthetics such as lidocaine hydrochloride; steroidal anti-inflammatory agents such as prednisolone; antiphlogistic enzymes and antiphlogistic drugs such as lysozyme hydrochloride, serrapeptase, and bromelain; bactericides such as benzethonium hydrochloride and chlorhexidine gluconate; and crude drugs can be added.

[0017] The ophthalmic of the present invention can be a solid ophthalmic or a liquid ophthalmic prepared by conventional methods. A solid ophthalmic is produced by mixing fillers such as crystal cellulose; binders such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, gelatin, and polyvinyl pyrrolidone; lubricants such as magnesium stearate, hydrogenated castor oil, and talc; and the like, with the above-mentioned active ingredients and the above-mentioned optional drugs. Moreover, a liquid ophthalmic is produced by dissolving the above-mentioned active ingredients in a solvent that is normally used as a carrier for liquid ophthalmics, such as purified water. In addition to the above-mentioned active ingredients and optional drug components, gelling agents such as methylcellulose, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, polyvinyl alcohol, carboxymethylcellulose sodium, and chondroitin sulfate; preservatives such as chlorobutanol, sodium dehydroacetate, benzalkonium hydrochloride, cetylpyridium hydrochloride, fenethyl alcohol, methyl paraoxybenzoate, benzethonium hydrochloride, methylparaben, and sorbic acid; buffers such as borax, boric acid, and dihydrogen potassium phosphate; dissolution accelerators such as polysorbate 80 and polyoxyethylene hydrogenated castor oil; surfactants; stabilizers such as sodium edetate, hydrogen sodium sulfite, ethylenediaminetetraacetic acid; fragrances such as menthol, camphor, mentha water, mentha oil, and borneol; sulfa agents; coloring such as lithospermum root extract; and antiseptics can be added to the liquid ophthalmic as long as it is within a range that does not compromise the results of the present invention.

[0018] Moreover, it is preferred that the liquid ophthalmic be isotonic with tears, and to this end, sodium chloride, potassium chloride, glycerin, and other tonicity agents can be added as needed. pH of the liquid ophthalmic should be within a range that is ophthalmologically acceptable. For instance, a pH within a range of 5.0 to 8.0 is preferred. The desired pH can be obtained using a pH regulator, such as borax, citric acid, sodium citrate, hydrochloric acid, or sodium hydroxide.

[0019] The dosage regimen of the ophthalmic of the present invention can be changed in accordance with the symptoms presented by the patient and severity thereof, the age of the patient, and the like, but the ophthalmic is usually administered to the eyes as drops or by spraying or application once to several times per day in an amount such that the dose per day of ketotifen is 0.005 to 1.2 mg, preferably 0.01 to 0.6 mg, and the dose per day of vitamin is 0.001 to 0.5 mg, preferably 0.005 to 0.25 mg.

[0020]

[Working Examples] The present invention will now be described in further detail with working examples and experimental examples, but the present invention is not limited to the following examples.

[0021] Working Example 1

Each of the following components was weighed out by the weights shown below and uniformly mixed. Then they were dissolved in 100 ml of purified water to produce an ophthalmic.

Ketotifen fumarate	25 mg
Vitamin B6	100 mg
Dipotassium glycyrrhizinate	300 mg
Lidocaine hydrochloride	250 mg

[0022] Working Example 2

Each of the following components was weighed out by the weights shown below and uniformly mixed. Then they were dissolved in 100 ml of purified water to produce an ophthalmic.

Ketotifen fumarate	50 mg
Vitamin B1	100 mg
Tetrahydrozoline hydrochloride	100 mg
Prednisolone	10 mg
Lidocaine hydrochloride	300 mg

[0023] Working Example 3

Each of the following components was weighed out by the weights shown below and uniformly mixed. Then they were dissolved in 100 ml of purified water to produce an ophthalmic.

Ketotifen fumarate	30 mg
Vitamin B6	100 mg
Vitamin B12	50 µg
Tetrahydrozoline hydrochloride	100 mg
dl-Chlorpheniramine maleate	250 mg

[0024] Working Example 4

Each of the following components was weighed out by the weights shown below and uniformly mixed. Then they were dissolved in 100 ml of purified water to produce an ophthalmic.

Ketotifen fumarate	25 mg
Vitamin B2	50 mg
Vitamin B6	100 mg
Vitamin B12	50 µg
Naphazoline hydrochloride	50 mg
Flutropium bromide	20 mg

[0025] Working Example 5

Each of the following components was weighed out by the weights shown below and uniformly mixed. Then they were dissolved in 100 ml of purified water to produce an ophthalmic.

Ketotifen fumarate	40 mg
Vitamin B2	50 mg
Vitamin B6	100 mg
Vitamin E	30 mg
Oxymethazoline hydrochloride	25 mg
Fluticasone propionate	50 mg
Lysozyme hydrochloride	250 mg
Lidocaine hydrochloride	300 mg
l-Menthol	10 mg

[0026] Experimental example: Alleviating effect of combination drug on hyperemic reaction of the ocular mucous membranes in rabbits

Experimental method

A hyperemic reaction of the ocular mucous membranes was induced by pre-administration of 0.2 ml of 3.5% capsaicin eye drops to Japanese white house rabbits in groups of 3 rabbits/group. Then the rabbits were administered 0.2 ml of the ophthalmics that had been prepared in accordance with the compositions in Table 1 (in 100 ml of purified water). The extent of redness and swelling of the bulbar and palpebral mucous membranes was macroscopically observed one hour after administration. The observation results were rated in accordance with the following criteria and hyperemia-eliminating activity of each ophthalmic was evaluated.

[0027] 5 points: very hyperemic (the bulbar and palpebral mucous membranes are extremely red and swollen)

4 points: considerably hyperemic (the bulbar and palpebral mucous membranes are obviously red and swollen)

3 points: hyperemic (the bulbar and palpebral mucous membranes are obviously red)

2 points: somewhat hyperemic (the bulbar and palpebral mucous membranes are red)

1 point: only very slightly hyperemic (the bulbar and palpebral mucous membranes are only very slightly red)

0 points: virtually not hyperemic (either perfectly normal, or either the bulbar or the palpebral mucous membranes are only faintly red)

[0028]

[Table 1]

Component (wt%)	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F
Ketotifen fumarate	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
Thiamine hydrochloride	0.1	-	-	-	-	-
Flavin adenine dinucleotide	-	0.05	-	-	-	-
Pyridoxine hydrochloride	-	-	0.1	-	-	-
Cyanocobalamin	-	-	-	0.0001	-	-
d- α -Tocopherol acetate	-	-	-	-	0.03	-

Component (wt%)	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Group L
Ketotifen fumarate	-	-	-	-	-	-
Thiamine hydrochloride	0.1	-	-	-	-	-
Flavin adenine dinucleotide	-	0.05	-	-	-	-
Pyridoxine hydrochloride	-	-	0.1	-	-	-
Cyanocobalamin	-	-	-	0.0001	-	-
d- α -Tocopherol acetate	-	-	-	-	0.03	-

[0029] Experimental results

The results are shown below in Table 2. The rating of the extent of hyperemia is the average of three ratings.

[0030]

Groups A through E, which were administered the ophthalmic of the present invention, show hyperemia-eliminating activity that is far superior control groups (groups F through L), which show the activity that is realized by adding the effect of ketotifen or vitamins alone. It is

therefore clear that the ophthalmic of the present invention has excellent hyperemia-eliminating activity.

[0031]

[Table 2]

	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F
Rating of symptoms of hyperemia	2.3	2.3	2.0	2.0	1.7	4.3

	Group G	Group H	Group I	Group J	Group K	Group L
Rating of symptoms of hyperemia	4.0	4.0	4.0	3.7	3.7	4.7

[0032]

[Results of Invention]

The ophthalmic of the present invention shows excellent eliminating activity against the symptoms of hyperemia associated with disorders such as conjunctivitis and provides a drug that is very useful against inflammation of the ocular mucous membranes.

Continuation of front page

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/525

31/68

Identification Symbols:

FI:

A 61 K 31/525

31/68